Lane Medical Library

Über Digifolin,

ein neues Digitalispräparat.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Grossherzoglich Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen

vorgelegt von

HEINRICH HARDT
aus Bindsachsen.

GIESSEN 1914.
Hof- und Universitätsdruckerei Otto Kindt.

Über Digifolin,
ein neues Digitalispräparat.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Grossherzoglich Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen

vorgelegt von

HEINRICH HARDT
aus Bindsachsen.

GIESSEN 1914.
Hof- und Universitätsdruckerei Otto Kindt.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
zu Giessen.
Referent: Prof. Dr. Voit.

Meinen lieben Eltern

gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154005_0276

Die Digitalis ist unser erstes, bestes Herzmittel. Als solches ist dieselbe schon Ende des achtzehnten Jahrhunderts durch englische Ärzte eingeführt worden, ohne daß man lange Zeit die Art ihrer Wirkung kannte. Da gab Blake im Jahre 1839 auf Grund seiner Beobachtungen als wesentlichstes Symptom der Digitaliswirkung die Blutdrucksteigerung an, und diese Beobachtungen wurden durch die Arbeiten von Lenz und Traube voll und ganz bestätigt. Seitdem nun mußte die experimentelle Pharmakologie es als eine ihrer wichtigsten Aufgaben in der Digitalistherapie ansehen, darzutun, inwieweit die Blutdrucksteigerung kardialen Ursprungs sei oder vielmehr auf einer vermehrten Gefäßkontraktion beruhe. Schon Traube führt die Blutdrucksteigerung durch Digitalis teils auf eine vom Herzen ausgehende — Erregung des Vagus in seinen Kernen im verlängerten Mark und an seinen Endigungen im Herzen, sowie eine direkte Herzwirkung, – teils auf eine Erregung des vasomotorischen Zentrums zurück. Während wir noch heute an den Beobachtungen Traubes über die Herzwirkung der Digitalis festhalten, waren demgegenüber seine Angaben über die Erregung des vasomotorischen Zentrums durch Digitalis nicht haltbar, stützte er doch seine Annahmen auf die von ihm gemachten Beobachtungen, daß nach Durchschneidung des Halsmarkes zwar bei unversehrt gelassener Vagis nach Digitalis Pulsverlangsamung, aber nie Blutdrucksteigerung aufgetreten sei, während andere (Ackermann und Görtz s. Lit. Gottlieb und Magnus) bald nach Traubes Veröffentlichung auch nach Durch-

schneidung des Rückenmarkes Blutdrucksteigerung erzielen konnten. Seitdem waren die Arbeiten zum Nachweis der Gefäßwirkung des Digitalis sehr zahlreich, besonders bemerkenswert sind die von englischen Autoren gemachten Durchströmungsversuche an überlebenden Kaltblüterorganen. Kobert machte ähnliche Versuche an isolierten Warmblüterorganen. Die Versuche an den isolierten Organen wurden jedoch noch als so wenig beweisend für die Gefäßwirkung der Digitalis angesehen, daß Schmiedeberg noch 10 Jahre später eine derartige Wirkung als unwahrscheinlich bezeichnen konnte. Pick hat zum erstenmal Versuche am lebenden Tier gemacht, deren Resultate uns dem Gedanken an eine gefäßverengernde Wirkung der Digitalis näher kommen ließen. Die volle Überzeugung von der Gefäßwirkung der Digitalis ließen uns erst die von Gottlieb und Magnus nach 2 Methoden — der Ausflußmethode und der plethysmographischen — mit den einzelnen Komponenten der Digitalis angestellten Versuche gewinnen. Sie fanden, daß die Blutdrucksteigerung nach Digitalis auf einer direkten Herzwirkung sowohl, wie einer Kontraktion der Gefäße beruhe, dabei ist letztere wahrscheinlich durch periphere und zentrale Wirkung bedingt. Bei diesen Versuchen wurde beobachtet, daß die einzelnen Digitaliskörper nicht dieselbe Wirkung zeigen, während Digitoxin auf sämtliche Gefäße eine kontrahierende Wirkung ausübt, zeigte sich bei den übrigen untersuchten Präparaten — Digitalin usw. — eine solche nur im Splanchnikusgebiet, mit auf nervösem Wege ausgelöster regulatorischer Erweiterung der peripheren Gefäße. Außerdem haben Loewi und Jonescu durch Versuche festgestellt, daß bei kleinen auf die Darmgefäße eben verengend wirkenden Digitalisgaben die Nierengefäße erweitert werden. „Dieser Gegensatz beruht auf einer quantitativ verschiedenen Reaktion der einzelnen

Gefäßgebiete.“ Ebenso wie Gottlieb und Magnus einen qualitativen Unterschied in der Wirkung der einzelnen Digitalisglykoside nachgewiesen haben, hat Fraenkel gezeigt, daß sich dieselben auch in Bezug auf die Zeit, die bis zu einem Wirkungseintritt verstreicht und auf die Dauer der Wirkung ganz verschieden verhalten. Eigenschaften, die für eine rationelle Digitalistherapie von der allergrößten Bedeutung sind.

In den letzten Jahren sind auf dem Gebiete der Digitalistherapie zahlreiche neue Präparate in den Handel gekommen. Das muß uns die Frage aufdrängen, warum an Stelle des Infuses oder der Pulver immer nach neuen Digitalispräparaten gesucht wird. Das liegt daran, daß den Ärzten schon lange bekannt ist, daß bei Anwendung der letzteren trotz gleicher Dosierung eine vollständig verschiedene Wirksamkeit beobachtet wird, das eine Mal „der gewünschte Erfolg nicht erreicht wird, ein andermal die Wirkung den zulässigen Grad übersteigt“. Den Grund hierfür fand man in dem veränderlichen Gehalt der Digitalisblätter an den Substanzen, die zuerst von Schmiedeberg, als die therapeutisch wirksamen Glykoside, Digitoxin, Digitalin, Digitalein und das für die therapeutische Wirksamkeit nicht in Betracht kommende Saponin dargestellt wurden.

Der Gehalt der Blätter an diesen Substanzen ist nun sehr verschieden und hängt ab von dem Standort der Pflanze, der Zeit der Ernte und ihrer Aufbewahrung. Aus diesem Grunde wurde immer wieder der Wunsch laut, Präparate herzustellen, die im Gegensatz zu den gebräuchlichen Infusen, Tinkturen und Pulvern, von gleichmäßiger biologischer Wirksamkeit seien.

Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, kam man zunächst auf den Gedanken, die in der Droge enthaltenen wirksamen Substanzen zu isolieren und diese zu verwenden. So wurden schon früh vor allem in Frankreich und Eng-

land Präparate hergestellt, die diese Forderungen zu erfüllen schienen, doch zeigte sich, daß auch diese nicht reine Stoffe, sondern mehr oder weniger Gemische, ihre Zusammensetzung ziemlich inkonstant und infolgedessen in ihrer Wirkung nicht sicher waren.

Da brachte dann die Fabrik Hofman-La Roche-Basel nach Angaben Prof. Cloettas unter dem Namen „Digalen ein Präparat in den Handel, das das reine Digitoxin in einer wasserlöslichen Form darstellen sollte, — diese Angaben werden jedoch von Kiliani ganz entschieden bestritten. Die mit Digalen angestellten Versuche gaben zum großen Teil recht günstige Resultate.

So berichtet vor allem Kottmann über seine Versuche mit Digalen, die er an der Straßburger Klinik machte. Er wandte Digalen in der Hauptsache subkutan und intravenös an, von dem Gedanken geleitet, daß erstens die bei Herzkranken so oft gefundenen Magen-Darmkatarrhe schlechte Resorptionsverhältnisse für die Aufnahme eines Arzneimittels bieten, daß zweitens die Digitalis durch die Fermente des Verdauungstraktus ungünstig beeinflußt und dadurch in ihrer Wirksamkeit herabgesetzt wird, wie ja Deucher sowohl experimentell, als auch durch klinische Versuche nachgewiesen hat.

Bei diesen Versuchen zeigte sich, daß die so günstig erscheinende subkutane Anwendung den großen Nachteil hat, daß im Anschluß an dieselbe an der Injektionsstelle starke entzündliche Reizerscheinungen auftraten, Schmerzen und Ödeme, infolge deren die Resorption zum mindesten sehr verzögert wurde.

Dagegen rühmt Kottmann besonders die intravenöse Injektion, die vollständig reaktionslos verlaufe und bei dringender Indikation sehr zu empfehlen sei.

Wie Kottmann, so warnen auch sämtliche andere Autoren, die Versuche mit Digalen angestellt haben, vor einer subkutanen Anwendung, denn, so schreibt

Teichmann, die Störungen der Nachtruhe durch die starken Schmerzen, der wiederholt notwendige Wechsel der lindernden Umschläge werden bei den der Ruhe so bedürftigen Herzkranken, besonders unangenehm empfunden, und betonen mehr, dasselbe intravenös zu verwenden. Doch wurden hierbei Fälle beobachtet, bei denen nicht allein der gewünschte Erfolg ausblieb, sondern im Gegenteil eine Verschlechterung des objektiven und subjektiven Befindens eintrat. Hierher gehören die Fälle schwerster Myodegeneratio, von Ateriosklerose und Koronarsklerose. Es kommt hier wohl die allgemeine Gefäßwirkung des Digitoxins zur Geltung. Das Herz kann eben nicht mehr den durch die Gefäßkontraktion vermehrten Wiederstand überwinden, oder bei der Sklerose der Koronararterien wird durch weitere Verengerung derselben, die schon an und für sich schlechte Ernährung des Herzmuskels bis auf ein Minimum reduziert, — Umber betont sogar, daß Digitoxin im therapeutischen Stadium verengernd auf die Kranzgefäße wirke, — während in diesen Fällen bei anderer Therapie z. B. mit Digitalisinfus ein Erfolg zu beobachten gewesen sei. Deshalb rät auch Teichmann bei solchen Fällen überhaupt und besonders von der intravenösen Darreichung des Digalens unbedingt ab.

Nach diesen Versuchen müssen wir doch behaupten, daß in dem Digalen noch nicht das Digitalispräparat gefunden ist, auf das wir alle unsre Hoffnungen einer rationellen Digitalistherapie setzen dürfen.

Von vielen Autoren wird die Überlegenheit der Blätter vor den einzelnen Komponenten der Droge betont und angenommen, daß dies wahrscheinlich auf dem Zusammenwirken der in den Blättern enthaltenen Glykosiden beruhe, „wirkt doch nach einem bekannten biologischen Gesetz die optimale Dosis eines Gemisches von parallel wirkenden Mitteln weniger giftig und therapeutisch gün-

stiger, als die optimale Dosis eines einzelnen Komponenten des Gemisches".

Aus diesem Grunde griffen die meisten Ärzte immer wieder zu jenen Präparaten zurück, die sämtliche wirksamen Bestandteile der Digitalis enthalten. Und „gerade deshalb muß hier die Feststellung der Wirkungsstärke der Droge verlangt werden, um die Handhabung eines unsrer wichtigsten Arzneimittels zu einer sicheren zu gestalten". Nur mit einem Arzneimittel von bekanntem pharmakodynamischem Wert läßt sich eine gesicherte Therapie durchführen.

Um diesem Verlangen nachzukommen, ist die pharmazeutische Industrie lange bestrebt, derartige Präparate herzustellen.

Es ist nun bis jetzt noch nicht gelungen, den Gehalt der Digitalis an den verschiedenen Glykosiden — mit Ausnahme des Digitoxins — auf chemischem Wege zu eruieren, deren Mengenverhältnis festzustellen, um hiernach einen Schluß auf ihre Wirkungsstärke zu ziehen, da dieselben ja wie oben dargetan, in ihrer Wirkung sowohl, wie Resorption von seiten des menschlichen Organismus ganz verschieden zu beurteilen sind. Da nun der chemische Weg einer Wertbestimmung ungangbar war, „war nur eine physiologische Dosierung möglich", nach Art des auf einen bestimmten Titer eingestellten Heilserums. Fraenkel gebührt vor allem das Verdienst, mit seinen Versuchen am Froschherzen den besten Weg zur Bestimmung der Wertigkeit der Droge gezeigt zu haben. Dann ist es besonders Focke, der sich um die Feststellung der geeignetsten Prüfungsvorschriften für die Testmethode sehr verdient gemacht hat. Er berechnet den Wert der Droge aus dem Gewicht der Tiere, der Dosis der angewandten Droge und der im Mittel mehrerer Versuche beobachteten Zeit, bis zum Eintritt des systoli-

schen Herzstillstandes und stellt dementsprechend die Formel auf

$$V = \frac{p}{d \cdot t}$$

dabei bedeutet: V — die Wirkungsstärke, p = das Gewicht der Versuchstiere; d = die Dosis der angewandten Droge und t = die Zeit, die bis zum systolischen Herzstillstand verstreicht.

Gottlieb, der sich ebenfalls mit der Tritrierung von Digitalisblätterpräparaten beschäftigt, hält es für besser: nach Art der Wertbestimmung des Heilserums die Wirkungsstärke in Einheiten auszudrücken. Im Gegensatz zu Focke verwendet Gottlieb Frösche von gleichem Gewicht und bezeichnet diejenige Menge der Digitalis als Einheit, die im Stande ist, in einer gewissen Zeit (30′) systolischen Herzstillstand hervorzurufen.

Nachdem durch diese Untersuchungen gezeigt war, daß es möglich ist, Digitalispräparate von gleichmäßiger Wirkungsstärke darzustellen, ist die pharmazeutische Industrie dem entgegengekommen. So stellt Caesar und Loretz in Halle titrierte Pulver, Brunnengräber ebensolche Tabletten her, die Firma Siebert und Ziegenhein-Marburg bringt hochwertig titrierte Tinkturen, Golaz in Saxon und Bürger in Werningerode titrierte Dialysate in den Handel. Von einer englischen Firma wird ein Digitalispräparat Digitalone hergestellt, dessen Gehalt an wirksamen Substanzen ebenfalls konstant sein soll und durch Tierversuche auf seine Wirksamkeit geprüft wird. Um dasselbe auch subkutan anwenden zu können, wurde seine Reizlosigkeit auf die Haut geprüft. Zu diesem Zweck wurden beim Meerschweinchen subkutane Injektionen gemacht und dann die Haut mikroskopisch untersucht; dabei soll dieselbe keine entzündlichen Veränderungen gezeigt haben. Dagegen gibt Mendel an, der dasselbe intravenös angewandt und damit sehr gute therapeutische Resultate

zu verzeichnen hat, daß, wenn bei intravenöser Applikation ein Teil der injizierten Flüssigkeit neben die Vene gespritzt wurde, Schmerzhaftigkeit mit stark entzündlicher Rötung und Schwellung aufgetreten seien.

Außerdem berichtet Boelke über ein Präparat Digistrophan, das als festes Extrakt von Digitalis und Strophantus in den Handel kommt. Er rühmt nach seinen Beobachtungen den schnellen Eintritt und die lange Dauer der Wirkung. Dabei hebt er die gute Bekömmlichkeit hervor; doch ist aus seinen Kurven zu ersehen, daß bei fast allen Patienten nach Einnahme von Digistrophan Durchfälle auftreten, die zwar von Boelke bei Stauungserscheinungen der Baucheingeweide als erwünscht angesehen werden, doch andererseits unbedingt als entzündliche Reizerscheinungen des Magen-Darmkanales aufzufassen sind, wahrscheinlich hervorgerufen durch die in den Digitalisblättern enthaltenen Balaststoffe.

Alle diese physiologisch gewerteten Präparate enthalten aber noch die in der Digitalis vorkommenden Ballaststoffe — Saponine, Kaliumsalze usw. —, die bei der therapeutischen Verwendung der Arzneistoffe so oft die unangenehmen Nebenwirkungen hervorrufen. Um nun bei der Digitalistherapie frei von diesen Nebenwirkungen zu sein, hat zum erstenmal die Firma Knoll & Co.-Ludwigshafen versucht, ein Präparat herzustellen, das von physiologisch dosierter Wirkungsstärke sein, sämtliche Glykoside in natürlichem Verhältnis enthalten, dabei von allen für die therapeutische Wirksamkeit nicht in Betracht kommenden Stoffen frei sein soll. Dabei wird noch hervorgehoben, daß es nur in alkalischer Flüssigkeit sich löst und deshalb den Magen, ohne ihn zu reizen, passiert. Die Firma hat das Präparat mit dem Namen Digipurat belegt. Zahlreich sind die mit Digipurat angestellten Versuche. Hoepfner-Badenweiler rühmt zuverlässige, prompte Wirksamkeit, und hebt hervor, daß es den Magen weniger

zu reizen scheine, als eine gleich starke Kur mit Digitalisblättern. Auch Müller beobachtete bei guter Wirksamkeit gute Bekömmlichkeit. Die an der Hallenser Klinik mit Digipurat gemachten Versuche sind von Schladebach veröffentlicht worden, auch er bezeichnet Digipurat als ein den Anforderungen genügendes Digitalispräparat.

Wie wir sehen, hat die Industrie in dem Digipurat ein Präparat auf den Markt gebracht, das den Forderungen der Ärzte ziemlich nahe kommt. Obwohl auch bei ihm die angestrebte Reinigung der Digitalisblätter noch nicht ganz gelungen ist, so sind doch seine Erfolge bei der Verabreichung per os allseitig zufriedenstellende. Wenn wir aber bedenken, daß die Kliniker aus den oben angeführten Gründen — Herabsetzung der Wirkungsstärke der Digitalis durch die Fermente des Magen-Darmkanales, Reizung der Magen-Darmschleimhaut durch Digitalisglykoside — bestrebt waren, bei der Digitalistherapie den Magen-Darmkanal zu umgehen; die subkutane Anwendung aller bis jetzt geprüften Präparate jedoch wegen der sie begleitenden Nebenwirkungen nicht angängig war; die intravenöse Injektion mehr oder weniger an klinischen Betrieb gebunden und wie Fraenkel sagt: nicht die Methode der Digitalisanwendung ist, sondern sie nur bei bedrohlichem Grad von Herzinsuffizienz angewandt wissen will, so ist es Pflicht aller, die Digitalistherapie treiben, jedem neuen Präparat unserer Industrie, vor allem solchem, das für subkutane Anwendung empfohlen wird, ihre Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Die Gesellschaft für chemische Industrie in Basel hat unter dem Namen „Digifolin" ein Digitalispräparat in Ampullen und in Tablettenform hergestellt, das nach Angaben der Fabrik frei von allen Ballaststoffen, sämtliche Glykoside der Digitalisblätter in natürlichem Verhältnis enthält. Die Prüfung des Präparates hat Hartung im

pharmakologischen Institut in Leipzig ausgeführt. Es hat sich hierbei sowohl auf chemischem Wege, als auch bei der pharmakologischen Prüfung die Reinheit von den therapeutisch unwirksamen Stoffen ergeben. Dabei konnten nur durch die Flammenreaktion Spuren von Kaliumsalzen nachgewiesen werden. Bei den Versuchen mit Digifolin an dem isolierten Froschherz konnten keine Wirkungen mit Ausnahme solcher, die auf die spezifischen Herzglykoside zurückzuführen waren, beobachtet werden. Außerdem hat Hartung nachgewiesen, daß Digifolin sämtliche in den Blättern vorkommenden Glykoside enthält und bei der pharmakologischen Untersuchung die volle Digitaliswirkung entfaltet. Der Ampulleninhalt und die Tablette entsprechen in ihrer Wirkungsstärke 0.1 g Fol. dig. trit.

Im Anfang 1913 wurden der Gießener medizinischen Klinik von der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel Digifolinampullen zur Verfügung gestellt, mit denen folgende Versuche angestellt wurden. Das Präparat wurde allen solchen Patienten gegeben, die andernfalls andere Digitalispräparate erhalten hätten. Bei meinen Versuchen wurde Digifolin, da mit anderen Präparaten bei per os-Gabe oder intravenöser Injektion zufriedenstellende Resultate erzielt werden, nur subkutan resp. intramuskulär gegeben.

Fall 1.

G. K., 40 Jahre alt, Weißbinder.

Diagnose: Vitium cordis. Arhythmia perpetua. Seit einigen Jahren Herzbeschwerden und Atemnot, nicht fähig auch nur kurze Wegstrecken zurückzulegen. Am 2. 4. 13 vom Arzt in die Klinik geschickt. Anämisch aussehender Mann, keine Zyanose, beträchtliche Dyspnoë, Ödeme der Unterextremitäten. Herz: Spitzenstoß im 6. I. C. R. fast in der vorderen Axillarlinie, Aktion frequent, unregel-

mäßig. Puls sehr klein, weich, 80. Leber nicht palpabel. Urin: Alb. +, 4 ‰ Esbach, zahlreiche granulierte und hyaline Zylinder. Diurese gering. Blutdruck 125. 4. IV. 3×1,0 Digifolin. Puls abends kräftiger, noch unregelmäßig, 78. Patient klagt über Brennen an der Injektionsstelle, das etwa 1 Stunde anhält. RR 125. 5. IV. 2×1,0 Digifolin. Puls langsam, 60. RR 120. Diurese gestiegen. Urin Alb. $2^3/_4$ ‰ Esbach. Injektionen machen heute keine Beschwerden. 7. IV. Gestern und heute 2×1,0 Digifolin, die heutigen Injektionen intramuskulär, keine Beschwerden. Puls regelmäßiger. Blutdruck RR 155. Diurese gut. Alb. ++ $1^3/_4$ ‰. 8. IV. Die beiden Injektionen machen stärkere Beschwerden an der Injektionsstelle, vielleicht geringe Schwellung zu beobachten. Diurese gut, Alb. $1^1/_2$ ‰, Atemnot wesentlich besser. Patient fühlt sich ganz leidlich. 9. IV. Digifolin ausgesetzt, täglich 2×10 Tr. Digalen. 13. IV. RR 145. Pulsfrequenz gestiegen. Puls unregelmäßiger. Diurese geringer. Alb. $2^1/_4$ ‰. 17. IV. Puls trotz Digalen unregelmäßiger und frequenter. Patient verläßt die Klinik.

Fall 2.

S. Sp., 62 Jahre alt, Arbeiter.

Diagnose: Emphysem, Myokarditis.

Patient früher öfters Lungenentzündung, im Jahre 1909 zum erstenmal in der Klinik wegen Emphysem-Bronchitis, 1910 wegen Pneumonie, Emphysem-Bronchitis 6 Wochen in der Klinik. Wurde mit Jodkali behandelt. Zum letztenmal Oktober 1912 in der Klinik wegen Emphysem, damals wurde schon leichte Unregelmäßigkeit des Pulses beobachtet. Auf Digipurat Besserung. Seine Beschwerden: Husten, Auswurf, Atemnot traten doch bald wieder stärker auf. Am 4. 3. 13 suchte er wieder die Klinik auf. Er sieht leicht zyanotisch aus, an den Unterschenkeln geringe Ödeme. Auf den Lungen Giemen und Rasseln. Herz:

Spitzenstoß im 5. I. C. R.Tone rein, leise. Aktion ganz unregelmäßig. Puls unregelmäßig, oft Extrasystolen. Leber nicht palpabel. Urin: Alb. $\frac{1}{4}$, vereinzelte granulierte Zylinder. 5. III. Puls 98. Atmung 30. Urin 2600. Blutdruck RR 105. 6. III. Puls 100. Atmung 30. Urin 3200. Herztätigkeit stark unregelmäßig, abends 1 × 1,0 Digifolin subkutan. 7. III. 3 × 1,0 Digifolin. Puls zwischen 60 und 80. Atmung 28. Urin 1600. Die beiden ersten Injektionen sollen 1 Stunde lang geschmerzt haben, an der Injektionsstelle keine entzündliche Veränderungen. 8. III. 3 × 1,0 Digifolin. Pulsfrequenz geht bis auf 60 herunter. Puls ist regelmäßiger und kräftiger geworden. Husten und Auswurf bestehen noch fort. Blutdruck RR 112. Urin 2100. 9. III. Digifolininjektionen verlaufen mit Ausnahme von einer, bei der über stärkere Schmerzen geklagt wird, vollständig reaktionslos. Keine Rötung, keine Schwellung. 10. III. Digifolin ausgesetzt. 12. III. Puls ist regelmäßiger geworden. 20. III. Patient wird entlassen. Puls ruhig, regelmäßig. Diurese etwas herabgesetzt. Alb. —

Fall 3.

Fr. T., 52 Jahre alt, Werkmeister.

Diagnose: Myokarditis, Nephritis.

Früher gesund. Seit 2 Monaten Schmerzen in der rechten Bauchgegend. 4 Wochen im Krankenhaus nach Angaben des Patienten auf Nervenleiden behandelt. Am Tage nach seiner Entlassung bemerkte Patient Lähmung seiner linken Gesichtshälfte. Klagen über Schmerzen in der rechten Bauchseite, besonders nach reichlicher Nahrungs- und Getränkezufuhr. Starke Atemnot, die beim Gehen sich bis zum Unerträglichen steigert. Am 4. IV. 13 Aufnahme in die Klinik. Gesichtsfarbe auffallend gelb. Linke Fazialislähmung. Herz stark verbreitert $4^1/_2 : 10 : 15$; Aktion ganz unregelmäßig. Puls hart, unregelmäßig, 100.

Blutdruck 215. Urin: Alb. +-|, zahlreich granulierte Zylinder. 4. IV. Patient erhält 1×1,0 Digifolin. 5. IV. Puls 120. Pat: 3×1,0 Digifolin. Nach der Injektion klagt Patient über Schmerzen an der Injektionsstelle, an der auch entzündliche Reizung zu beobachten ist; durch essigsaure Tonerdeumschläge Linderung. Atemnot und Druckgefühl im Leib. 6. IV. Puls 100. RR 195. Diurese besser. Alb. + $^1/_4$ ‰. Auch nach den heutigen Injektionen Klagen über Schmerzen; geringe entzündliche Rötung. Patient erhält jeden Abend 1 M.-Spritze. 7. IV. 2×1,0 Digifolin. Geringere Schmerzen an der Injektionsstelle. Puls 88. RR 200. 8. IV. Befinden des Patienten etwas besser. Puls 80. Diurese geringer. Heute kein Digifolin. 9. IV. 3×1,0 Digifolin, starke Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung. Diurese gestiegen. Puls 88. RR 205. 10. IV. Digifolin ausgesetzt. Diurese gut. 12. IV. Diurese herabgesetzt. 20. IV. Zustand in den letzten Tagen verschlechtert, ohne M. unerträglich. Patient verläßt die Klinik.

Fall 4.

G. B., 28 Jahre alt, Maurer.

Diagnose: Rekurrierende Endokarditis.

Als 13jähriger Junge Lungenentzündung. Vom Militär nach vierwöchentlicher Einstellung wegen Herzfehler frei. Immer arbeitsfähig. Ende 1908 lag Patient 4 Monate wegen Pleuritis- und Perikarditis exsudativa, Aorten- und Mitralinsuffizienz in hiesiger Klinik. Wurde damals mit Strophanthin und Pulv. fol. digit. behandelt. Sein subjektives und objektives Befinden war leidlich. Am 30. I. 1909 als ganz erwerbsunfähig entlassen. Danach fühlte sich Patient doch so, daß er leichte Arbeit tun konnte. Vor 14 Tagen hatte er leichten Schüttelfrost, Schmerzen auf Brust und Rücken. Dazu traten starkes Herzklopfen, stechende Schmerzen in der Herzgegend und

Atemnot. Am 18. IV. wird Patient in ziemlich elendem Zustand in die Klinik gebracht. Herzgegend vorgewölbt. Spitzenstoß stark verbreitert, hebend, im 5. und 6. I. C. R. bis in die vordere Axillarlinie zu fühlen. Über dem ganzen Herzen lautes diastolisches Geräusch mit Maximum über dem Sternum, Puls 140. Strophanthin intravenös. Urin 400. Atmung 32. 19. IV. 5 · 1,0 Digifolin. Puls 120. Blutdruck RR 152. Atmung 24. 1 M.-Spritze. Die beiden ersten Injektionen leichte Schmerzen, ½ Stunde Dauer. Keine entzündliche Reaktion an der Injektionsstelle. 3. Injektion macht keine Beschwerden. 20. IV. 3 · 1,0 Digifolin. Puls 100. Atmung 20. RR 150. Patient fühlt sich etwas besser. Diurese gering. M.-Tropfen. 21. IV. Patient hat sich gut erholt. Pulsstärke wesentlich gebessert. Puls regelmäßig, 98. Es besteht noch Dyspnoe. Atmung 24. Digifolininjektionen verlaufen ohne Beschwerden. 25. IV. Digifolin ausgesetzt, subjektive Besserung, Atembeschwerden gebessert. Puls regelmäßig, kräftig. Patient erhält Coffeinspritzen. Pulsfrequenz 80. 30. IV. Dauernd gutes Wohlbefinden. Puls nur 70. Atmung und Diurese gut. 9. V. Auf Wunsch entlassen. Puls regelmäßig,schnellend. Arbeitsunfähig.

Fall 5.

G. L., 37 Jahre alt, Arbeiter.

Diagnose: Nephritis.

Nie ernstlich krank. Seine Krankheit begann vor 6 Wochen mit Kreuz- und Kopfschmerzen, heftige Schmerzen beim Urinlassen. Am 3. IV. 13 vom Arzt der Klinik überwiesen. Mann von blassem Aussehen, keine Ödeme. Herz nicht vergrößert. Spitzenstoß im 5. I. C. R. innerhalb der Mamillarlinie. An der Spitze leichtes systolisches Geräusch. Temp. 38°. Puls kräftig, 132. Blutdruck RR 170. Urin 1500, Alb. +, Zylinder +, Erythr. +, Leukozyten . Pat. erhält 1 · 1,0 Digifolin, keine lokalen

Reizerscheinungen. 4. IV. Puls 116. Temp. 38,6°. 3 1,0 Digifolin, nach 2 Stunden soll Brennen aufgetreten sein, das nach 1 Stunde nachließ, keine Rötung und Schwellung. 5. IV. Subjektives Befinden gut, Puls 92. RR 165. Temperatur normal. Diurese um 1000. 7. IV. Puls 88. Blutdruck 160. Diurese gestiegen. 8. IV. Digifolin ausgesetzt. 10. IV. Patient fühlt sich wohl. Puls um 90. Diurese gut. Alb. Alb ┼, Zylinder -|-. 25. IV. Puls seit 2 Tagen frequenter, 120. Patient erhält deshalb fol. digit. pulv. 3×0,1. Diurese noch gut. 30. IV. Pulsfrequenz noch nicht gefallen. Patient wird bei subjektivem Wohlbefinden entlassen.

Fall 6.

J. H., 24 Jahre alt, Weber.

Diagnose: Aorteninsuffizienz.

Im Alter von 17 Jahren wegen Herzbeschwerden $^1/_4$ Jahr bettlägerig. Seit 1911 wurden seine Herzbeschwerden so stark, daß er den einstündigen Weg zu seiner Arbeitsstätte nicht mehr machen konnte. Am 12. III. 13 suchte er die Klinik auf. Blaß aussehender, stark dyspnoischer Mann. Herz: Spitzenstoß im 6. I. C. R. 2 querfingerbreit außerhalb der Mamillarlinie, stark hebend, verbreitert. Stark beschleunigte Herzaktion. Auskultation: über dem ganzen Herzen systolisches und stärkeres diastolisches Geräusch. Puls zeigt Arhythmie. Leberrand 3 Querfinger unter dem rechten Rippenbogen. Keine Ödeme. 12. III. Puls 120. Atmung 40. Blutdruck 165. Urin 1100, Alb. -|-, keine Formelemente. Patient erhält 3×1,0 Digifolin. Injektionen verursachen $^1/_2$ Stunde lang Brennen an der Injektionsstelle. 13. III. Patient gibt an, daß er hierdurch nicht im Schlaf gestört worden sei. Keine entzündlichen Veränderungen an der Injektionsstelle. Puls ruhiger, 92. Atmung 24. RR 159. 3×1,0 Digifolin. Injektionen machen keine Beschwerden. 14. III.

Patient fühlt sich leidlich, bei Bewegungen tritt stärkere Atemnot auf. Puls 80. Atmung 20. Urin 1200. 16. III. Digifolin ausgesetzt. Die letzten Injektionen verliefen ohne Beschwerden. Subjektives Befinden leidlich. 25. III. Patient steht zum erstenmal auf, Befinden dauernd das gleiche. Puls nur 80. Atmung 28. Diurese leicht herabgesetzt. 2. IV. Puls etwas gestiegen, keine Irregularität. Atmung ruhig. Urin 1200. 16. IV. Patient erhält täglich 1,0 Digifolin. 18. IV. Puls und Atmung werden günstig beeinflußt. Injektionen verlaufen reaktionslos, nach der Injektion $^1/_2$ Stunde lang Brennen. 22. IV. Digifolin ausgesetzt. 4. V. Patient wird entlassen; sieht blaßgelb aus, leicht dyspnoisch. Über dem Herzen lautes systolisch-diastolisches Geräusch.

Fall 7.

K. St., 30 Jahre alt, Haushälterin.

Diagnose: Mitralinsuffizienz.

Im Alter von 16 Jahren Lungenentzündung, mit 23 Jahren in hiesiger Klinik wegen Gelenkrheumatismus, seit dieser Zeit öfters wegen Mitralinsuffizienz in der Klinik. 2 mal Kuren in Nauheim. 3 Jahre ging es leidlich gut, seit kurzem stärkeres Herzklopfen, auch Schwellung der Füße. Am 2. III. 13 sucht Patientin die Klinik auf. Blasse Patientin. Ödeme der Füße und des Gesichts. Herz: Spitzenstoß im 6. I. C. R. stark verbreitert bis in die vordere Axillarlinie fühlbar, stark hebend. Herzaktion frequent, unregelmäßig. Über dem ganzen Herzen systolisch-diastolisches Geräusch, II. P. T. akzentuiert. Leberrand 2 fingerbreit unter dem Rippenbogen. Puls 38. Im Urin: Alb. +, Zyl. —, Leukoz. +. 4. III. Patientin erhält 3 · 0,1 Pulv. fol. digit. Puls 96. 6. III. Herzaktion wird ruhiger, bleibt unregelmäßig. Puls 76. 7. III. Gute Diurese. Ödeme verschwinden. Puls 72. Digitalis ausgesetzt. 12. III. Puls noch unregelmäßig, ruhig 76. Keine

Ödeme. 14. III. Schmerzen in der Herzgegend, Puls wird unregelmäßiger, Zyanose. Blutdruck RR 110. 15. III. Patientin erhält 3×1,0 Digifolin subkutan. 1 Stunde lang nach der Injektion Brennen, keine Schmerzen, an der Injektionsstelle keine Reaktion. 17. III. Puls regelmäßiger, kräftiger. Keine Zyanose. RR 120. Injektionen machen keine Beschwerden. 19. III. Puls kräftig, gut gespannt, aussetzend. RR 155. Digifolin ausgesetzt. 26. III. Befinden ist dauernd gut. Diurese gut. 6. IV. Patientin erhält, da Puls unregelmäßiger wird, 3×0,1 Fol. digit. pulv. 9. IV. Befinden leidlich. 14. IV. Puls noch irregulär, aber ruhig, 72. 30. 4. Starke Zyanose. Puls 80, irregulär. 2. V. Nach Fol. digit. pulv. wieder Besserung. 17. V. Patientin ist täglich auf. Allgemeinbefinden leidlich. Wird entlassen.

Fall 8.

K. D., 30 Jahre alt, Gastwirt.

Seit Sommer 1912 klagt Patientin über Atemnot und Beklemmungsgefühl. Arzt konstatierte Herzfehler, lag deshalb 6 Wochen zu Bett. Schmerzen in der Herzgegend und Herzklopfen. Am 2. IV. 13 vom Arzt der Klinik überwiesen. Gut aussehender Mann. Keine Ödeme. Herz: Spitzenstoß im 4. I. C. R. innerhalb der Mamillarlinie. Aktion ganz unregelmäßig. Puls 120, mittelkräftig. Blutdruck 135. Urin: 250, Alb. +, Zylinder +. 3. IV. 1×1,0 Digifolin. Puls 98. Diurese gestiegen. 4. IV. 3×1,0 Digifolin. Puls nur 90. 5. IV. 3×1,0 Digifolin. Herzaktion regelmäßiger. Puls 80. Blutdruck 145. Subjektives Befinden wesentlich besser. 6. IV. 3×1,0 Digifolin. Sämtliche Injektionen verlaufen ohne jede Reizerscheinung. Herzaktion etwas frequenter, doch nicht unregelmäßiger. Diurese dauernd gestiegen. 9. IV. Digifolin ausgesetzt. Herzaktion noch nicht ganz regelmäßig. Pulsfrequenz gefallen. Blutdruck RR 145. Diurese gut. 11. IV. Herz-

aktion nahezu regelmäßig. Subjektives Wohlbefinden. Patient steht auf. 16. IV. Patient verläßt wesentlich gebessert die Klinik.

Fall 9.

K. S., 37 Jahre alt. Hirte.

Diagnose: Debititas cordis bei Emphysem.

Seit seinem 20. Jahre leidet Patient an Atemnot, Husten und geringem Auswurf. Vor 4 Jahren wurde er wegen sehr starker Atemnot operiert, daraufhin Besserung. In letzter Zeit wieder stärkere Atemnot, dabei bemerkte Patient Schwellung der Füße und Beine und Dunkelrotgefärbtsein des Gesichts. Am 12. XII. 12 suchte er die Klinik auf. Stark zyanotischer Mann mit starken Ödemen der Unterschenkel. Herz: Spitzenstoß nicht zu fühlen, kaum vergrößert. Herzaktion regelmäßig. Töne unrein, keine Geräusche, ausgesprochener Venenpuls am Hals. Puls regelmäßig, mittelkräftig. Blutdruck RR 135. Leber in der Mamillarlinie 9 cm unterhalb des Rippenbogens, Puls 100. Urin 1200, Alb. , Zylinder —. 13. XII. Patient erhält 3 · 1,0 Digifolin. 14. XII. Diurese gut. Puls gut. 15. XII. Blutdruck RR 160. Atemnot geringer. Digifolininjektionen verlaufen ohne jegliche Reizerscheinungen. 18. XII. Kein Digifolin mehr. Ödeme stark zurückgegangen. 19. XII. Patient 1 Stunde außer Bett. Subjektives Befinden gut. Puls 88. Diurese nur 1200. 28. XII. Zyanose ziemlich geschwunden. 11. I. 13. Patient wird wesentlich gebessert entlassen; Zyanose besteht in geringem Grade weiter.

Fall 10.

Ph. V., 70 Jahre alt, Landwirt.

Diagnose: Granularatrophie, Asthma uraemicum, Herzschwäche.

Seit 2 Monaten klagt Patient über Atembeschwerden,

in der Nacht öfters langandauernde Zustände stärkster Atemnot. Am 23. I. 13 wird Patient in benommenem Zustand in die Klinik gebracht. Typisch Cheyne-Stokessches Atmen. Herz: Spitzenstoß im 5. I. C. R. bis zur vorderen Axillarlinie, 10 cm breit, hebend, resistent. Keine Geräusche. II. Aortenton paukend. Herzaktion langsam, häufig Extrasystolen. Puls klein, hart, unregelmäßig, 80. Beide Venae jugulares fast fingerdick geschwollen, pulsierend. Diurese gering. Urin: Alb. ⊢⊣, massenhaft hyaline und granulierte Zylinder. 24. I. Patient sehr unruhig, benommen. Puls 112. Diurese 200. Atmung 48. RR. 175. Patient erhält 1,0 Digifolin. 25. I. Nacht unruhig. 3×1,0 Digifolin. Puls regelmäßiger, Atmung bekommt mehr normalen Typus, ruhiger, 32. Abends Aderlaß 300 ccm. Diurese etwas besser. Veronal 0,5. Urin: $^3/_1$ ‰ Alb. 26. I. Atmung und Puls (80) regelmäßiger. Der Cheyne-Stokes'sche Atemtypus weniger ausgeprägt. Diurese sehr gut. 3×1,0 Digifolin. 27. I. 2×1,0 Digifolin. Zustand gebessert. Atembeschwerden gering. Kein Cheyne-Stokes'sches Atmen mehr. 30 Atemzüge. Herzaktion regelmäßiger, selten Extrasystolen. Puls 80. RR 170. Diurese herabgesetzt. 28. I. Die geschwollenen Halsvenen sind zurückgegangen. Sensorium freier. 30. I. Cheyne-Stokes eben angedeutet. Patient verläßt die Klinik.

Fall 11.

H. B., 19 Jahre alt, Bureaugehilfe.

Diagnose: Pleuritis exsudativa sin.

Vor 14 Tagen Schüttelfrost. Arzt überwies ihn der Klinik. Bei der Aufnahme am 18. I. 13 findet sich massive Dämpfung der ganzen linken Brustseite mit Aufhebung des Atemgeräusches. Verdrängung des Herzens nach rechts, überragt den rechten Sternalrand um 6 cm. Kurzes systolisches Geräusch an der Spitze. Keine Ak-

zentuation des II. P. T. Herzaktion stark beschleunigt. Puls weich, 156. Diurese gering. Alb. +. 21. I. Puls weich, 140. Blutdruck 105. 22. I. 3 × 1,0 Digifolin. Blutdruck 115. Diurese gestiegen. 23. I. Diurese wieder geringer. 3 × 1,0 Digifolin. 25. I. Pulsfrequenz gefallen, Puls etwas kräftiger. Alb. —. Digifolininjektionen verlaufen vollständig reaktionslos. Punktion von 300 ccm gelatinöser Flüssigkeit. RR 110. 29. I. Diurese wieder gesunken, auf Theocinzäpfchen (3 × tgl. 1 Zäpfchen) steigt die Diurese auch nur am 1. Tag der Darreichung. Puls ist dauernd sehr labil, zwischen 100—140, noch bei seiner Entlassung am 30. IV. Es besteht noch Dämpfung der linken Brustseite oberhalb des V. Brustwirbels relativ, unterhalb absolut. Die linke vordere Brustwand deutlich eingesunken.

Fall 12.

H. H., 16 Jahre alt, Schneiderlehrling.

Diagnose: Pericarditis und Pleuritis exsudativa.

Am 30. XII. wird Patient wegen Affektion der linken Spitze der Klinik überwiesen. Nach 4 Tagen hat sich bei Temperaturanstieg eine Perikarditis entwickelt, über dem ganzen Herzen perikarditische Geräusche, Herzaktion unregelmäßig. Temp. 39°. Puls 120. 6. I. Hinten unten bds. pleuritisches Reiben. Patient erhält: Sirolin, Codein, Digalen (3 × 20 Tr.). 9. I. Puls zeigt keine Neigung, langsamer zu werden, weich, klein, 124. Blutdruck RR 65. 16. I. Punktion des perikarditischen Exsudats. Puls klein, weich, nur 110. 19. I. Stdl. abwechselnd Kampher und Koffein. 1,0 Digifolin subkutan. Blutdruck 80. 20. I. 3 × 1,0 Digifolin. 21. I. 3 × 1,0 Digifolin. Diurese etwas gestiegen. Puls nur 110. Blutdruck RR 85. 25. I. Bis gestern 3 × 1,0 Digifolin tgl., Injektionen ohne Reizerscheinungen. Puls ist etwas ruhiger geworden. Diurese wieder herabgesetzt. Auch in der Folge ist trotz

pulv. fol. digit., Digalen, Koffeïn, Kordalen der Puls weich und sehr frequent; die Diurese gering, dieselbe zeigt auch auf Theocin und Diuretin keine Neigung zur Steigerung.

Überblicken wir nun unsere Beobachtungen, so ergibt sich, daß bei Anwendung des Digifolins eine deutliche Digitaliswirkung eintritt, falls eine solche nach dem klinischen Befunde zu erwarten ist. So konnten wir als wesentlichstes Moment des therapeutischen Effekts beobachten: Herabsetzung der Frequenz des Herzschlages, Verschwinden einer arhythmischen Aktion des Herzens, Minderung der dyspnoischen Beschwerden, Steigerung der Diurese, Erhöhung des arteriellen Blutdrucks. Doch auch trat in Fällen, bei denen ein pathologisch hoher Blutdruck gemessen wurde (Fall 3: Myodegeneratio und Nephritis, Fall 5: Nephritis) eine Herabsetzung des Blutdrucks ein, wie das auch bei anderen Digitalispräparaten beobachtet wird.

Die subkutane Anwendung des Digifolin, die bis jetzt bei allen anderen Digitalispräparaten von sämtlichen Autoren wegen der bekannten unangenehmen Nebenwirkungen widerraten wurde, ist in bestimmten Fällen durchaus empfehlenswert, wenn auch Fraenkel die subkutane Anwendung der Digitaliskörper als abgetan bezeichnete. Die Mehrzahl der Digifolininjektionen verlief reaktionslos. Bei einem Teil traten an der Injektionsstelle juckendes oder brennendes Gefühl auf, das kurze Zeit anhielt, durch das aber das subjektive Befinden der Patienten kaum oder überhaupt nicht gestört wurde. Bei Fall 1 und 2 verlief nur ein Teil der Injektionen mit Schmerzen, und nur bei Fall 3 traten nach sämtlichen Injektionen nicht allein stärkere Schmerzen, sondern auch entzündliche Reizerscheinungen — Rötung und Schwellung — auf, die durch kühlende Umschläge bekämpft werden mußten,

dabei war auch hier ein therapeutischer Effekt deutlich zu beobachten.

Nach unseren Erfahrungen kann demnach das Digifolin leichte Störungen bei subkutaner Injektion machen. Im ganzen sind aber diese Störungen doch wesentlich geringer als bei den anderen Digitalispräparaten. Das Digifolin stellt daher eine recht beachtenswerte Bereicherung unseres therapeutischen Rüstzeuges dar. In den Fällen, in welchen eine Anwendung von Digitalis per os nicht möglich ist, ist seine subkutane oder intramuskuläre Injektion wohl zu empfehlen, da es nur selten und nur geringe Schmerzen macht. Es wäre zu wünschen, daß diese Beobachtungen zu weiteren Versuchen mit Digifolin anregen würden.

Gerade bei Beendigung dieser Arbeit erschien in der Münch. Med. Wochenschr. 1913/45 ein Aufsatz von Lowenheim, in dem er über seine Erfolge mit Digifolin an dem Nürnberger Krankenhaus berichtet. Er verwandte im Gegensatz zu unseren Versuchen Digifolin fast nur per os und rühmt, daß es von den Patienten gern genommen wird und ohne irgend welche Nebenwirkungen gut bekommt. Dabei beobachtete er eine gute, vor allem diuretische Wirkung, die er als „geradezu spezifisch" bezeichnet. Bei 2 Pneumoniefällen, in denen eine stomachale Einverleibung unmöglich war, gab er das Mittel subkutan, wobei eine gute Wirkung (Besserung des Pulses) ohne irgendwelche Reizerscheinungen beobachtet wurde.

Zum Schlusse meiner Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Voit für Überlassung des Themas und Übernahme des Referates; sowie Herrn Privatdozenten Dr. Weber für seine gütigen Ratschläge bei Abfassung derselben.

Literaturverzeichnis.

1. Blake, s. Nr. 8.
2. O. Boelke, Über Digistrophan, ein neues Kardiakum. Therapie der Gegenwart. 1910. 4.
3. Deucher, s. Nr. 13.
4. Döbert, Klinische Erfahrungen über Digitalisdialysate. Therapie der Gegenwart. 1904. 4.
5. Fraenkel, s. Nr. 18.
6. A. Fraenkel, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 51. 1903.
7. Gottlieb, Über die physiologische Wertbestimmung von Arzneimitteln. Münchener medizinische Wochenschrift. 1908. 24.
8. Gottlieb und Magnus, Über die Gefäßwirkung der Körper der Digitalisgruppe. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 47. 1902.
9. Gottlieb und Tambach, Über Digipurat. Münchener medizinische Wochenschrift. 1911.
10. Höpffner, Gesichtspunkte über die Einführung des Digipurat. Münchener medizinische Wochenschrift. 1908. 34.
11. Kiliani, Über Digitoxin und Digalen. Münchener medizinische Wochenschrift. 1907. 18.
12. Kobert, s. Nr. 8.
13. Kottmann, Klinisches über Digitoxinum solubile Cloeta. Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. 56. 1905.
14. Lenz und Traube, s. Nr. 8.
15. Liebermeister, Über intravenöse Strophanthintherapie. Beiheft zur Medizinischen Klinik. 1908. 8.
16. Loewi und Jonesen, s. Nr. 19.
17. Mendel, Die intravenöse Digitalisbehandlung. Therapie der Gegenwart. 1905. 9.
18. Derselbe, Die intravenöse Strophanthrintherapie nach Fraenkel. Therapie der Gegenwart. 1906. 10.
19. Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. II. Aufl. 1911.

20. Müller, Beitrüge zur Kenntnis der Digitalisbehandlung. Münchener medizinische Wochenschrift. 1908. 51.
21. Pick, s. Nr. 8.
22. Schladebach, Beiträge zur Wirkung des Digipurat. Inaugural-Dissertation. Jena 1909.
23. Schmiedeberg, Beiträge zur Kenntnis der pharmakologischen Gruppe des Digitalins. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 16. 1883.
24. Derselbe, Untersuchungen über die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der getrockneten Blätter von digitalis purpurea. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 62. 1910.
25. Derselbe, s. auch Nr. 8.
26. Schüttler, Versuche über die Wirkung des Digipurat bei Tieren. Inaugural-Dissertation. Giessen 1909.
27. Tappeiner, Arzneimittellehre. 1909.
28. Teichmann, Zur Digalentherapie. Therapie der Gegenwart. 1907. 5.
29. Tirrot, nach Schladebach Nr. 22
30. Umber, Über Digitalisbehandlung. Therapie der Gegenwart. 1906. 1.
31. Focke, s. Nr. 7.

Lebenslauf.

Ich, Heinrich Friedrich Hardt, wurde am 27. Dezember 1885 zu Bindsachsen (Hessen) geboren, besuchte zunächst die dortige Volksschule, von Ostern 1897 an das Gymnasium zu Gießen, wo ich am 1. August 1906 das Reifezeugnis erlangte. Im W.-S. 1906/07 bezog ich die Universität Gießen, studierte zunächst Fortwissenschaft, dann Medizin, bestand November 1909 das medizinische Vorexamen, im Mai 1912 das medizinische Staatsexamen, beide an der Universität Gießen. Das W.-S. 1909/10 verbrachte ich in München. Mein praktisches Jahr erledigte ich an dem Hygienischen Institut, der chirurgischen und medizinischen Klinik zu Gießen. Im Sommer 1913 war ich am St. Vinzenz-Hospital in Limburg a. Lahn tätig.